

1/7/1

DIALOG(R) File 352:Derwent WPI  
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

009146602 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1992-274041/199233

Optically active 2-(4-(1,3-dioxolanyl)-1-piperidyl)-1-naphthyl-1-ethanol  
deriv. prepn. - comprises hydrogenating corresp. carbonyl gp. in presence  
of optically active ruthenium complex catalyst

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA ); TAISEI KAYAKU KK (TAKA )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4187685	A	19920706	JP 90320054	A	19901121	199233 B

Priority Applications (No Type Date): JP 90320054 A 19901121

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 4187685	A	5	C07D-405/04	

Abstract (Basic): JP 4187685 A

Prepn. of optically active 2-(4-(2-(p-fluorophenyl)  
-1,3-dioxolan-2-yl) -1-piperidyl) -1-naphthyl-1-ethanol of formula (II)  
comprises hydrogenating a carbonyl cpd. of formula (I) asymmetrically  
in the presence of optically active Ru-phosphine complex catalyst.

USE/ADVANTAGE - Useful intermediate in prepn. of (II) cpd. of  
formula (V) used to treat the symptoms associated with cerebrovascular  
disease, esp. derangement. Cpd. (II) is obtd. in high optical purity  
(94-95.1 %) b using cheap Ru-optically active phosphine complexes.

In an example, a mixt. of (I) (50g), Ru(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(R)-(+) -BINAP  
(1.01 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml), and MeOH (150 ml) was stirred at room temp.  
in the presence of H<sub>2</sub> of 100 kg/cm<sup>2</sup> in an autoclave for 17 hours. The  
mixt. was conc. under reduced pressure to give a residue (52 g) which

was dissolved in AcOEt (300 ml) at 70 deg. C. Hexane (200 ml) was added  
to the soln. and cooled to -20 deg C. The deposited crystals were  
collected by filtration and dried under reduced pressure to give  
(R)-(II) (42 g) in 83.8 %. Chemical purity: 98%; Optical putity: 95.1  
%.

Dwg. 0/0

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-405/04

International Patent Class (Additional): B01J-031/24; C07B-053/00;  
C07B-061/00; C07D-211-00; C07D-317-00; C07D-405/04

?&gt;LOGOFF

05apr02 00:29:50 User381641 Session D3626.2



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-187685

⑮ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 405/04  
B 01 J 31/24

識別記号

庁内整理番号

8829-4C

※

⑭ 公開 平成4年(1992)7月6日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑬ 発明の名称 光学活性ナフチルエタノール誘導体の製造方法

⑰ 特 願 平2-320054

⑱ 出 願 平2(1990)11月21日

⑲ 発 明 者 苅 部 則 夫 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮  
⑲ 発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県牛久市柏田町3073-13  
⑲ 発 明 者 山 津 清 寛 愛知県一宮市新生4-4-7 サンシャインマンション  
203  
⑲ 発 明 者 堀 容 嗣 神奈川県横浜市保土ヶ谷区瀬戸ヶ谷町298-46 保土ヶ谷  
第2香風フラット106  
⑲ 発 明 者 雲 林 秀 徳 神奈川県茅ヶ崎市中海岸1-4-39  
⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
⑲ 出 願 人 高砂香料工業株式会社 東京都港区高輪3丁目19番22号  
⑲ 代 理 人 弁理士 古 谷 肇 外3名

最終頁に続く

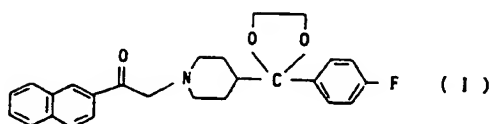
明 細 書

1. 発明の名称

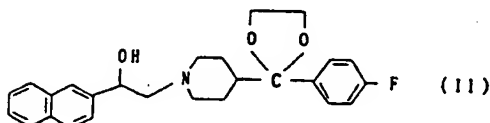
光学活性ナフチルエタノール誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(1)

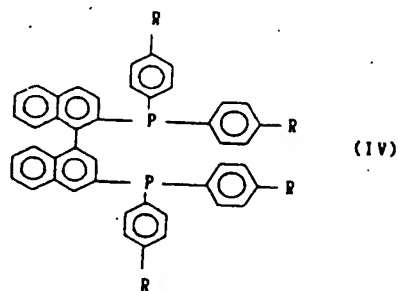
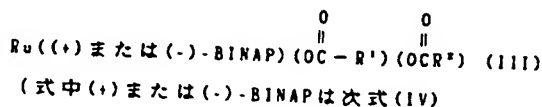


で表せるカルボニル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化することを特徴とする次の一般式(11)



で表される光学活性2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-1-ナフチル-1-エタノールの製造方法。

2. ルテニウム-光学活性ホスフィン錯体が次の一般式(111)



で表される三級ホスフィンを示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は低級アルキル基またはトリフロロメチル基を意味する)

で表されるルテニウム-光学活性ホスフィン錯体である請求項1記載の光学活性2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-1-ナフチル-1-エタノールの製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

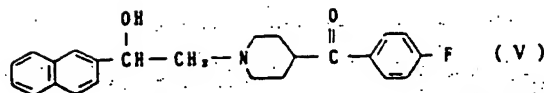
## 〔産業上の利用分野〕

本発明は、医薬品中間体として有用なカルボニル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化し、光学活性アルコールを製造する方法に関するものである。

## 〔発明の背景および先行技術〕

生理活性を有し、医薬として優れた化合物が不斉炭素を有する場合がしばしばある。この場合、その光学異性体間で生理活性が異なる場合があるが一方の光学異性体を、高収率で、かつ高純度で得る方法を見い出すことが重要なテーマとなる。

本発明者らは、すでに脳血管障害に伴う諸症状、特に精神症状の改善剤として次の式(V)で示される光学活性素ナフチルエタノール誘導体 S-(+) または R-(-) - 2 - [ 4 - (p-フルオロベンゾイル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - ナフチルエタノールを得ている。(特開平2-183444号)



上記の光学活性なナフチルエタノール誘導体を得る方法としては、通常例えば光学活性酸を用いる方法、キラルカラムを用いる方法などによりラセミ体を光学分割する方法があるが、一方のみの光学活性体が必要である場合、もう一方の光学活性体が不要になるなど経済性には問題がある。

そこで、本発明者らは、上記に示した光学活性なナフチルエタノール誘導体 S-(+) または R-(-) - 2 - [ 4 - (p-フルオロベンゾイル) - 1 - ピペリジル ] - 1 - ナフチルエタノールを、通常の光学分割とは別の方法により製造することを試みた。

すなわち、上記の式においてナフチル基の隣

りが式  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$  で表わされる基となっているが、この部分がカルボニル基となっている化合物を出発物質としてこれを不斉水素化して、光学活

性アルコールを得る方法について検討を試みた。

従来、カルボニル化合物を不斉水素化して、光学活性アルコールを得る方法が報告されており、例えば、Y. OBGUO: CHEMISTRY LETTERS, (1974) p. 709-712 には、ビス(ジメチルグリオキシマート)コバルト(1) - キニンを触媒とする不斉水素化法がある。この方法によれば得られるアルコール体の不斉収率は25~73% ee、基質/触媒のモル比は10~20と低い。

また、ロジウム-光学活性ホスフィン錯体を使用する方法として、I. OJIMAら: J. C. S. Chemical Communication, (1977) p. 428-430, T. Hayashiら: Tetrahedron Letters, No. 48, (1976) p. 4351-4354等がある。

## 〔発明が解決しようとする課題〕

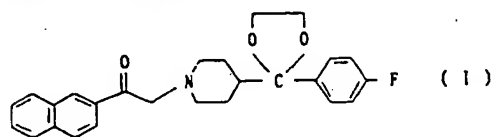
上記方法による光学活性アルコールの製法は、例えばコバルト-光学活性アミンによる方法に於ては、得られるアルコールの光学純度は低く、かつ触媒活性も充分でない。また、ロジウム-光学活性ホスフィンによる方法は、使用するロ

ジウム金属は生産地および生産量が限られており、その価格も高価なものであるため、これを触媒とする場合にはその製品価格中に占めるロジウム価格の割合が大きくなり、商品の製造原価に影響を与えるという欠点があった。

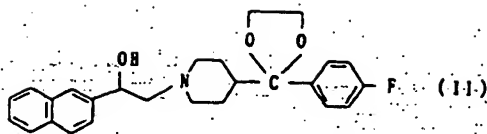
## 〔課題を解決するための手段〕

斯かる実状において、本発明者らは、上記課題を解決せんと鋭意研究を行った結果、触媒として比較的安価なルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を使用して不斉水素化を行えば、高い光学純度のアルコールが効率よく得られることを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の一般式(1)



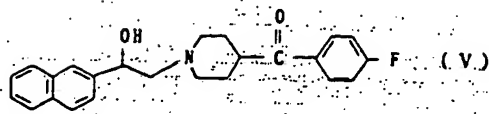
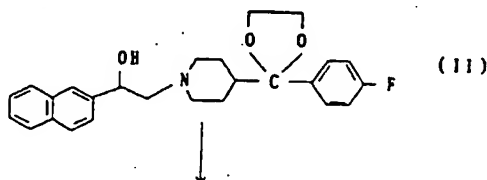
で表せるカルボニル化合物をルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を触媒として不斉水素化して、次の一般式(11)



で表される光学活性アルコールを得ることを特徴とする光学活性2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビペリジル]-1-ナフチル-1-エタノールの製造方法である。

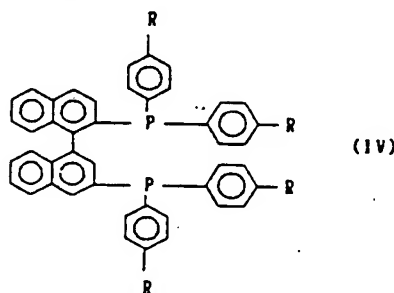
本発明の原料であるカルボニル化合物(1)は、特願平2-183444号明細書に記載されている方法により製造される。

本発明方法によって得られた上記光学活性アルコール体(II)は、次の式により容易に前記の化合物(V)に変換される(特願平2-183444号(実施例1C)参照)。



したがって、本発明の目的は、医薬品として優れた化合物を得るための有用な中間体を工業的に効率よく製造する方法を提供することである。

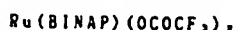
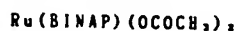
本発明に用いられる触媒のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体としては次の一般式(III)で表わされるものが挙げられる。



で表わされる三級ホスフィンを示し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は

低級アルキル基またはトリフロロメチル基を示す)

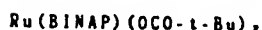
このルテニウム-光学活性ホスフィン錯体の例として次のものが挙げられる。



(BINAPは、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルをいう)



(Tol-BINAPは、2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルをいう)



(t-Buは、ターシャリーブチルをいう)



(t-Bu-BINAPは、2,2'-ビス(ジ-p-ターシャリーブチルフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルをいう)

一般式(III)で表わされる。上記のルテニウム-光学活性ホスフィン錯体は特開昭62-

265293号公報に開示されている方法に従って、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_2((+)\text{または}(-)\text{-BINAP})_2(\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3)_2$ を原料とし、これと種々のカルボン酸塩をメタノール、エタノール、1-ブタノール等のアルコール溶媒中で、約20~110℃の温度で3~15時間反応させた後、溶媒を留去して、エーテル、エタノール等の溶媒で目的の錯体を抽出した後、乾固すれば粗製の錯体を得られる。更に酢酸エチル等で再結晶して精製品を得ることができる。

例えば、酢酸ソーダを用いた場合は、 $\text{Ru}((+)\text{または}(-)\text{-BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$ を得ることができるし、この得られたジアセテート錯体にトリフロロ酢酸を塩化メチレンを溶媒として約25℃で12時間反応せしめて $\text{Ru}((+)\text{または}(-)\text{-BINAP})(\text{OCOCF}_3)_2$ を得ることができる。

本発明を実施するには、カルボニル化合物(1)を、メタノール、エタノール、メチルセロソルブ等のフロテック溶媒の単独、あるいはこれらとテトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン等との混合溶媒に溶かし、

オートクレーブに仕込み、これにルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を上記の基質に対して1/100 ~ 1/50000 倍モル加えて、水素圧5 ~ 40kg/cm<sup>2</sup>、水素化温度5 ~ 50℃、好ましくは25 ~ 35℃で、1時間から48時間攪拌して水素化を行う。反応後、溶媒を留去して残留物を減圧下で蒸溜するか、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで生成物を単離すれば目的とする光学活性アルコールがほぼ定量的収率で得られる。

#### [実施例]

次に、本発明の代表的な実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることがないことはいうまでもない。

ここで用いているルテニウム-光学活性ホスフィン錯体は特開昭63-316744号公報の参考例にしたがって製造した。

尚、実施例中の分析は次の分析機器を用いて行った。

高速液体

クロマトグラフィー

日立液体クロマトグラフィー(株式会社日立製作所)

高速液体クロマトグラフィー条件

#### 1) 化学純度

カラム: YHC Pack A-312 S-5 0 DS、

6.4×150mm、

溶離度: アセトニトリル/水/過塩素酸=

500/500/1、

流速: 1ml/分、 検出: UV254nm、

#### 2) 光学純度

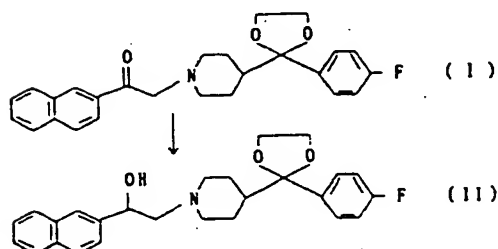
カラム: キラルセルDJ、4.6×250mm

溶離度: ヘキサン/イソプロパノール/ト

リエチルアミン=200/800/2、

流速: 1ml/分、 検出: UV254nm、

施光度計: 施光度計DIP-4(日本分光工業株式会社)



#### 実施例1

(R)-2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-ナフチル-1-エタノールの合成

あらかじめ窒素置換を行った300mlの枝付ナスフラスコに、2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-2'-アセトナフトン(I) 50g (0.119mol)とRu(OCOCB<sub>3</sub>)<sub>2</sub>((R)-(+)-BINAP) 1.01g (1.2mmol)を秤取り、塩化メチレン150mlを加えて溶液とした。本溶液を500mlのステンレス製オートクレーブに移し、更にメタノール150mlを加えた。水素圧100kg/cm<sup>2</sup>、室温

で17時間攪拌した後、溶媒を減圧下(20mmHg)に留去して残さ52gを得た。残さ52gに300mlの酢酸メチルを加え、70℃で溶解した後、ヘキサン200mlを加えて-20℃まで冷却した。析出結晶を口取り減圧下(20mmHg)に乾燥して42g(収率83.8%)の目的物(R)-2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-ナフチル-1-エタノールを得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -40.8° (c=1.07, CHCl<sub>3</sub>)、

高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、目的物の化学純度は98%、光学純度95.1% eeであった。

#### 実施例2

(S)-2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビベリジル]-1-ナフチル-1-エタノールの合成

あらかじめ窒素置換をおこなった300mlの枝付ナスフラスコに、2-[4-[2-(p-フル

オロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビペリジル)-2-アセトナフトン-1-エタノールを効率よく製造することができる工業的にすぐれた方法である。

(1) 50 g (0.119mol) と、 $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot (\text{S}) \cdot (-)$

Tol-BINAP) 1.076 g (1.2mmol) を秤取し、以下

実施例1と同様に操作して41 g (収率81.8%)

の目的物 (S)-2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]

-1-ビペリジル]-1-ナフチル-1-エタノールを得た。

$[\alpha]_D^{25} + 40.19^\circ$  (c=1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、目的物の化学純度は97.5%、光学純度は94% eeであった。

#### [発明の効果]

本発明は安価なルテニウム-光学活性ホスフィン錯体を用いてカルボニル化合物を不斉水素化することにより、医薬品中間体として有用な化合物である光学活性2-[4-[2-(p-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1-ビペリジル]-1-ナフチル-1

出願人代理人 古谷 肇  
(外3名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号
// C 07 B 53/00	B	8217-4H
61/00	3 0 0	
(C 07 D 405/04		9165-4C
211:00		7822-4C
317:00)		

